

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-277322

⑤ Int. Cl.⁴A 61 K 31/44
47/00

識別記号

A C L
3 0 2

庁内整理番号

7252-4C

④ 公開 昭和62年(1987)12月2日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全13頁)

⑭ 発明の名称 安定化された医薬組成物およびその製造法

⑰ 特 願 昭62-29997

⑱ 出 願 昭62(1987)2月12日

優先権主張

⑲ 昭61(1986)2月13日 ⑳ 日本(JP) ㉑ 特願 昭61-29567

㉒ 昭61(1986)2月21日 ㉓ 日本(JP) ㉔ 特願 昭61-38059

⑲ 発 明 者 植 野 正 茨木市三島丘2丁目12番39号の1
⑲ 発 明 者 田 畑 哲 朗 吹田市山田西3丁目52番C-407号
⑲ 発 明 者 平 井 真 一 郎 京都市下京区油小路通正面下る玉本町201番地
⑲ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪市東区道修町2丁目27番地
⑲ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘

明 細 書

1. 発明の名称

安定化された医薬組成物およびその製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 抗潰瘍作用を有する2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾールまたはその誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合してなる医薬組成物。
(2) 抗潰瘍作用を有する2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾールまたはその誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合することを特徴とする安定化された医薬組成物の製造法。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、抗潰瘍剤として有用な2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾールまたはその誘導体(以下、ベンツイミダゾール系化合物と略称することもある。)にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合し

てなる安定化された医薬組成物およびその製造法に関する。

従来の技術

ベンツイミダゾール系化合物は、最近、胃酸分泌抑制剤として臨床的に研究されている。本化合物の薬理効果は(H⁺+K⁺)-ATPase阻害作用に基づく胃酸分泌の抑制を主作用とする消化性潰瘍の治療剤であり、シメチジン、ラニチジン等のヒスタミンH₂受容体拮抗剤にくらべ作用は強力で長時間持続し、また、胃粘膜防御作用も併有しているため次世代の強力な消化性潰瘍治療剤として注目をあびている。

抗潰瘍作用を有するベンツイミダゾール系化合物としては、たとえば特開昭52-62275号公報、特開昭54-141783号公報、特開昭57-53406号公報、特開昭58-135881号公報、特開昭58-192880号公報、特開昭59-181277号公報などに記載された化合物が知られている。

しかしながら、これらの化合物の安定性は悪く、固体状態では温度、湿度、光に対して不安定で、

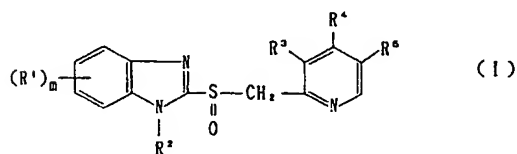
BEST AVAILABLE COPY

また、水溶液又は懸濁液では、pHが低いほど不安定である。一方、製剤すなわち、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤での安定性は化合物単独以上に製剤処方中の他成分との相互作用が強いいため、不安定になり、製造時および経日的に含量低下、着色変化が著しい。安定性に悪影響を及ぼす製剤成分としては、たとえば微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン(PVP)、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ポリエチレングリコール6000、プルロニックF68(ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体)等が挙げられる。更にこれらの製剤のうち錠剤、顆粒剤にコーティングを施す場合には、たとえばセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、サクシネート、オイドラギッド(メタアクリル酸・アクリル酸共重合体)等の腸溶性基剤との配合性も悪く、含量低下および着色変化を生じる。しかしながら経口用製剤を製造する場合には、これらの成分の一種あ

うムの塩基性無機塩を配合してなる医薬組成物および

(2)抗潰瘍作用を有する2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾールまたはその誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合することを特徴とする安定化された医薬組成物の製造法である。

本発明で用いられる抗潰瘍作用を有するベンツイミダゾール系化合物としては、前記の各公開公報等に記載された化合物であって、次の一般式(1)で示される。



[式中、R¹は水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボアルコシアルキル、カルバモイル、カルバモイルアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、トリ

あるいは二種以上の配合が必須であるにもかかわらず前記した如く安定性に悪影響を及ぼすため、製剤化に困難をきたしていた。

これらの不安定性を解消するために、従来は、ベンツイミダゾール系化合物をリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、チタニウムなどの塩にしたものを用いた。(特開昭59-167587号公報)

発明が解決しようとする問題点

しかし、前記の方法によると、ベンツイミダゾール系化合物を安定化するために、あらかじめ前記した塩にするという工程が必要であった。

問題点を解決するための手段

本発明者らは、この様な事情に鑑み、ベンツイミダゾール系化合物含有製剤の安定化について検討した結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

(1)抗潰瘍作用を有する2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾールまたはその誘導体に、マグネシウムおよび/またはカルシ

フルオロメチル、アシル、カルバモイルオキシ、ニトロ、アシルオキシ、アリール、アリールオキシ、アルキルチオまたはアルキルスルフィニルを、R³は水素、アルキル、アシル、カルボアルコキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルキルカルボニルメチル、アルコキシカルボニルメチル、アルキルスルホニルを、R²およびR⁵は同一または異って水素、アルキル、アルコキシまたはアルコシアルコキシを、R⁴は水素、アルキル、フッ素化されていてもよいアルコキシまたはアルコシアルコキシを、mは0ないし4の整数をそれぞれ示す。)

一般式(1)の化合物は前記公開公報に記載された方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

一般式(1)における公知化合物の置換基について以下に簡単に説明する。

上記式中、R¹で示されるアルキルとしては、炭素数1ないし7のものが、カルボアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものが、

カルボアルコキシアルキルのアルコキシとしては炭素数1ないし4の、アルキルとしては炭素数1ないし4のものが、カルバモイルアルキルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アルコキシとしては炭素数1ないし5のものが、ヒドロキシアルキルのアルキルとしては炭素数1ないし7のものが、アシルとしては炭素数1ないし4のものが、アシルオキシのアシルとしては炭素数1ないし4のものが、アリールとしてはフェニルが、アリーロキシのアリールとしてはフェニルが、アルキルチオのアルキルとしては炭素数1ないし6のものが、アルキルスルフィニルのアルキルとしては炭素数1ないし6のものがあげられる。

また、R²で示されるアルキルとしては炭素数1ないし5のものが、アシルとしては炭素数1ないし4のものが、カルボアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものが、アルキルカルバモイルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、ジアルキルカルバモイルのアルキルとしてはそのアルキルがそれぞれ炭素数1ないし4

たはメチルで、R⁴が炭素数3ないし8のアルコキシで、R⁵が水素でかつmが1である化合物および③R¹が水素、フッ素、メトキシまたはトリフルオロメチルで、R²が水素で、R³が炭素数1ないし8のアルコキシで、R⁴が炭素数1ないし8のフッ素化されていてもよいアルコキシで、R⁵が水素でかつmが1である化合物は新規の化合物である。

上記新規化合物である置換基についてくわしく説明する。

R²で示される低級アルコキシ基としては、炭素数1ないし8の低級アルコキシ基が好ましく、例としてメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ等が挙げられ、なかでも炭素数1ないし4の低級アルコキシ基が好ましい。

R⁴で示されるフッ素化されていてもよい低級アルコキシ基における低級アルコキシ基としては、炭素数1ないし8の低級アルコキシ基が挙げられ、

のものが、アルキルカルボニルメチルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アルコキシカルボニルメチルのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものが、アルキルスルホニルのアルキルとしては炭素数1ないし4のものがあげられる。

R³、R⁴およびR⁵で示されるアルキルとしては炭素数1ないし4のものが、アルコキシとしては炭素数1ないし8のものが、アルコキシアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし4のものがあげられる。

またR⁴で示されるフッ素化されていてもよいアルコキシのアルコキシとしては炭素数1ないし8のものがあげられる。

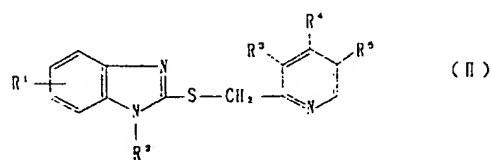
上記式(I)で表わされる化合物のうち、①R¹が水素、メトキシまたはトリフルオロメチルで、R⁴が水素で、R²およびR³が同一または異なって水素またはメチルで、R⁴がフッ素化された炭素数2ないし5のアルコキシでかつmが1である化合物、②R¹が水素、フッ素、メトキシまたはトリフルオロメチルで、R²が水素で、R³が水素ま

その好ましい例としては上記のR²と同様のアルコキシ基が挙げられる。またフッ素化されている低級アルコキシ基としては、例として2,2,2-トリフロロエトキシ、2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ、1-(トリフルオロメチル)-2,2,2-トリフロロエトキシ、2,2,3,3-テトラフロロプロポキシ、2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフロロブトキシ、2,2,3,3,4,4,5,5-オクタフロロペントキシなどが挙げられるが、炭素数2ないし4のフッ素化されている低級アルコキシ基が好ましい。

R¹の位置としては、4位および5位が挙げられ、そのうち5位が好ましい。

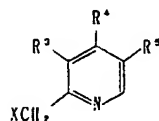
次に上記の新規化合物[以下式(I')と称する]の製造法について述べる。

該化合物は一般式



[式中、 $R^1 \sim R^3$ は前記と同意義を有する。]で表わされる化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

ここで用いられる酸化剤としては、たとえばメタクロロ過安息香酸、過酢酸、トリフロロ過酢酸、過マレイン酸のような過酸あるいは、亜臭素酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム等が挙げられる。反応に用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロルメタン等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド等のアミド類、あるいは水等があげられ、単独または混合して用いることができる。該酸化剤の使用量は、化合物(II)に対してほぼ当量ないしやや過剰量が好適である。すなわち、約1ないし3当量、さらに好ましくは約1ないし1.5当量である。反応温度は水冷下から用いた溶媒の沸点付近まで、通常、水冷下から室温下で、さらに好ましくは約0℃ないし10℃で行なわれる。反応時間は、通常約0.1ないし2.4時間、さらに好ましくは約0.1ないし4時間で



(IV)

[式中、 $R^2 \sim R^5$ は前記と同意義を有し、Xはハロゲン原子を示す。]で表わされる原料化合物とを反応させることにより製造できる。

Xで示されるハロゲン原子としては、たとえば塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

本反応は、塩基の存在下に行なうと好都合である。該塩基としては、たとえば水素化ナトリウム、水素化カリウムのような水素化アルカリ金属、金属ナトリウムのようなアルカリ金属、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなナトリウムアルコラートや、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩、トリエチルアミンのような有機アミン類等が挙げられる。また反応に用いられる溶媒としては、たとえばメタノール、エタノールのようなアルコール類やジメチルホルムアミド等があげられる。上記反応に

ある。

上記の反応により生成した新規目的化合物(I')は、再結晶、クロマトグラフィー等の慣用の手段により単離、精製することができる。

該化合物は、通常用いられる手段により薬理学的に許容され得る塩にしてもよい。該塩としては、たとえば塩酸塩、臭素酸塩、沃素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩、酢酸塩、クエン酸塩などが挙げられる。

また化合物(II)は、一般式



(II)

[式中、 R^1 および R^2 は前記と同意義を有する。]で表わされる原料化合物と一般式

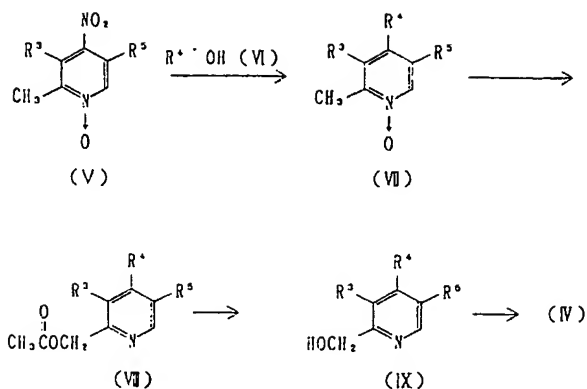
用いられる塩基の量は、通常当量よりやや過剰量であるが、大過剰の塩基を用いてもよい。すなわち、約2ないし10当量、さらに好ましくは約2ないし4当量である。上記反応温度は、通常約0℃ないし用いた溶媒の沸点付近までであり、さらに好ましくは約20℃ないし80℃である。反応時間は、約0.2ないし2.4時間、さらに好ましくは約0.5ないし2時間である。

次に原料化合物(IV)の製造法について説明する。

化合物(IV)のうち、 R^2 および R^5 が同一または異って水素またはメチルで、 R^4 がフッ素化された炭素数2ないし5のアルコキシまたは炭素数3ないし8のアルコキシである化合物は次のようにして製造できる。

(以下 余 白)

製法 1)



一般式(V)で示されるニトロ化合物[式中、 R^3 、 R^5 は前記と同意義を表わす]に塩基の存在下、アルコール誘導体 $\text{R}'\text{OH}$ (VI)[式中、 R' はフッ素化された炭素数2ないし5のアルキルまたは炭素数3ないし8のアルキルを示す。]を反応させることにより、一般式(VII)[式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 は前記と同意義を表わす]のアルコキシ誘導体を得ることができる。反応に用いられる塩基としては、

トリアリドフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類の他にアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等が挙げられる。反応温度は水冷下ないし溶媒の沸点付近までの適宜の温度が選ばれる。反応時間は、約1ないし48時間である。

このようにして得られた化合物(VII)を無水酢酸単独もしくは、硫酸、過塩素酸等の鉱酸の存在下に加熱(約80ないし120℃)することにより一般式(VII)で示される2-アセトキシメチルピリジン誘導体[式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 は前記と同意義を表わす。]が得られる。反応時間は、通常約0.1ないし10時間である。

ついで、化合物(VII)をアルカリ加水分解することにより一般式(IX)で示される2-ヒドロキシメチルピリジン誘導体を製造することができる。該アルカリとしては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられる。用いられる溶媒としては、たと

えばリチウム、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属、水素化ナトリウム、水素化カリウムのような水素化アルカリ金属、t-ブトキシカリウム、プロポキシナトリウムのようなアルコレート、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムのようなアルカリ金属の炭酸あるいは炭酸水素塩、カリウム、ナトリウム、リチウムのようなアルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ等が挙げられる。反応に用いられるアルコール誘導体としては、たとえば、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、2,2,2-トリフロロエタノール、2,2,3,3,3-ペンタフロロプロパノール、2,2,3,3-テトラフロロプロパノール、1-(トリフロロメチル)-2,2,2-トリフロロエタノール、2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフロロブタノール、2,2,3,3,4,4,5,5-オクタフロロペンタノール等が挙げられる。反応に用いられる溶媒としては、 $\text{R}'\text{OH}$ そのもののほか、た

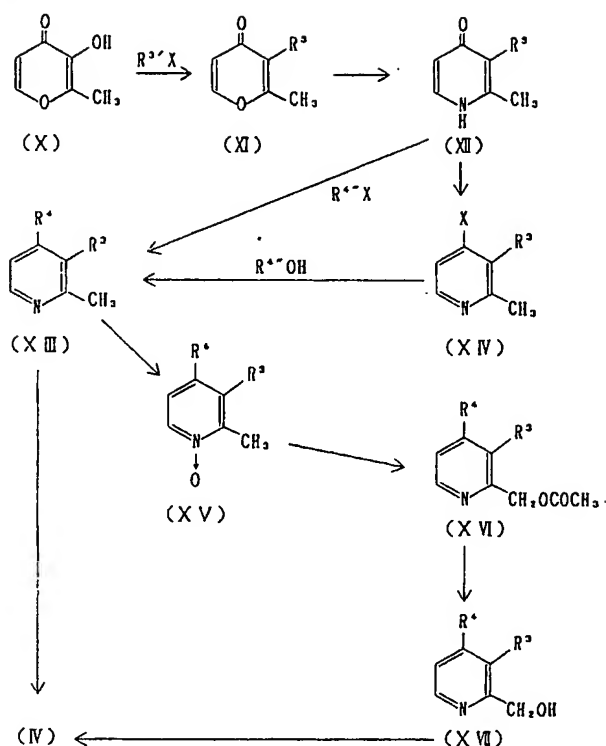
えばメタノール、エタノール、水などが挙げられる。反応温度は通常約20ないし60℃、反応時間は約0.1ないし2時間である。

さらに化合物(IX)を塩化チオニルのような塩素化剤でハロゲン化することにより一般式(IV)で示される2-ハロゲノメチルピリジン誘導体[式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 は前記と同意義を表わし、 X は塩素、臭素またはヨウ素を表わす。]を製造することができる。用いられる溶媒としてはたとえば、クロホルム、ジクロルメタン、テトラクロロエタンなどが挙げられる。反応温度は通常約20ないし80℃であり、反応時間は約0.1ないし2時間である。

製造した化合物(IV)は、用いたハロゲン化剤のハロゲン化水素酸塩であるが、これは通常直ちに化合物(III)との反応に用いるのが好ましい。

また化合物(IV)のうち、 R^3 が炭素数1ないし8の低級アルコキシ、 R^4 がフッ素化されていてもよいアルコキシ、 R^5 が水素である化合物は次のようにして製造することができる。

製法 2)



マルトール(X)に $R^{3'}X$ で表わされるハロゲン

(X III)の製造の際に用いられるハロゲン化アルキルとしては、化合物(X I)の製造の際に用いられるハロゲン化アルキルと同様のものに加えて、たとえば 2,2,2-トリフロロエチルヨード、2,2,3,3,3-ペンタフロロプロピルヨード、2,2,3,3-テトラフロロプロピルヨード、1-(トリフロロメチル)-2,2,2-トリフロロエチルヨード、2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフロロブチルヨード、2,2,3,3,4,4,5,5-オクタフロロペンチルヨード等が挙げられ、使用量は約1~10当量である。また脱酸剤としては、酸化銀、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が、溶媒としてはジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド等が挙げられ、反応条件は通常室温が用いられる。

化合物(X IV)の製造の際に用いられるハロゲン化剤としては、オキシ塩化リン、五塩化リン、三臭化リン等が挙げられ、使用量は当量~大過剰が用いられ、反応温度は約50~150℃程度である。化合物(X IV)から化合物(X III)への反応に用い

化アルキルを酸化銀等の存在下に反応させると、化合物(XI)が得られ、(XI)をアンモニア水と反応させることによりピリドン誘導体(XII)が製造出来る。化合物(XII)は直接ハロゲン化アルキルによりアルキル化することにより、あるいはオキシ塩化リンのようなハロゲン化剤によりハロゲン誘導体(XIV)にし、次いで塩基の存在下に $R^{4'}OH$ で表わされる低級アルコールを反応させることにより化合物(XIII)に誘導される。次に化合物(XIII)をN-ブロムコハク酸イミドや塩素等により直接ハロゲン化して化合物(IV)にするか、m-クロロ過安息香酸のような酸化剤で化合物(XV)とし、無水酢酸と反応させて化合物(XVI)とし、次いで加水分解することにより化合物(XVII)を製造し、これを塩化チオニルのようなハロゲン化剤により化合物(IV)に導くこともできる。

化合物(XI)の製造の際に用いられるハロゲン化アルキルとしては、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、ヨウ化ブチル、ヨウ化ペンチル、ヨウ化ヘキシル等が、化合物

れるアルコールとしては、メタノール、エタノールおよび製法1で用いられるアルコール誘導体と同様のものが挙げられ、使用量は当量~大過剰であり、また塩基としてはそれぞれのアルコールのナトリウムあるいはカリウムアルコラートやカリウムヒドトキシド、水素化ナトリウム等が用いられる。反応温度は室温~用いたアルコールの沸点までの適宜の温度が選ばれる。

化合物(XIII)を直接N-ブromoコハク酸で臭素化する場合には、光照射下に反応を行うのが好ましく、溶媒としては四塩化炭素、クロロホルム、テトラクロロエタン等が用いられる。

化合物(XIII)から化合物(XV)の反応に用いられる酸化剤としては、たとえばメタクロロ過安息香酸、過酢酸、トリフロロ過酢酸、過マレイン酸のような過酸、過酸化水素等が挙げられる。反応に用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド等のアミド類、酢酸あるいは水等が

あげられ、単独または混合して用いることが出来る。該酸化剤の使用量は、化合物(XⅢ)に対してはほぼ当量ないし過剰量が好適である。好ましくは約1ないし10当量である。反応温度は水冷下から用いた溶媒の沸点付近までの適宜の温度で行なわれる。反応時間は、通常約0.1ないし24時間、さらに好ましくは約0.1ないし4時間である。

化合物(XⅤ)より化合物(XⅥ)の製造は、化合物(XⅤ)を無水酢酸単独もしくは、硫酸、過塩素酸等の鉱酸の存在下に加熱(約80ないし120℃)することにより行なわれる。反応時間は通常0.1ないし10時間である。

化合物(XⅥ)をアルカリ加水分解することにより化合物(XⅦ)が製造出来るが、用いられるアルカリとしては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられる。用いられる溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、水などが挙げられる。反応温度は通常約20ないし60℃、反応時間は約

用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、アセトニトリル等が挙げられ、反応温度、反応時間は水冷下～沸点付近、および数分間～数時間の適当な条件が選ばれる。

前記の新規なベンツイミダゾール系化合物は、優れた胃酸分泌抑制作用、胃粘膜防禦作用、抗潰瘍作用を示し、また毒性は低いので、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ヒトなど)の消化器潰瘍の治療に用いることができる。

次に本発明で用いられるマグネシウムおよびカルシウムの塩基性無機塩について説明する。

該マグネシウムの塩基性無機塩としては、たとえば、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト $[Mg_3Al_2(OH)_4 \cdot CO_2 \cdot 4H_2O]$ 、水酸化アルミナ・マグネシウム $[2.5MgO \cdot Al_2O_3 \cdot xH_2O]$ などが、また該カルシウムの塩基性無機塩としては、たと

0.1ないし2時間である。

化合物(XⅦ)より化合物(Ⅳ)を製造するには塩化チオニルのような塩素化剤や、メタンスルホンクロリド、p-トルエンスルホンクロリドや、ジフェニルフォスフォルクロリドのような有機スルホン酸あるいは有機リン酸の酸塩化物を用いることにより行われる。塩化チオニルのような塩素化剤の場合には、化合物(XⅦ)に対し塩素化剤の当量～大過剰量が用いられる。また用いられる溶媒としてはたとえば、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラクロロエタンなどが挙げられる。反応温度は通常約20ないし80℃であり、反応時間は約0.1ないし2時間である。有機スルホン酸あるいは有機リン酸の酸塩化物の場合には、化合物(XⅦ)に対し塩化物の当量～小過剰量が用いられ、通常塩基の存在下に反応が行われる。用いられる塩基としてはトリエチルアミン、トリブチルアミンのような有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムのような無機塩基があげられ、使用量は当量～小過剰量である。

例えば沈降炭酸カルシウム、水酸化カルシウムなどが挙げられ、これらのマグネシウムおよびカルシウムの塩基性無機塩はその1%水溶液あるいは懸濁液のpHが塩基性(pH7以上)を示すものであればよい。

該マグネシウムおよびカルシウムの塩基性無機塩の配合は1種あるいは2種以上の組み合わせでもよく、その配合量はその種類により変動するが、ベンツイミダゾール系化合物1重量部に対して約0.3ないし20重量部、好ましくは約0.6ないし7重量部である。

本発明組成物には、さらに添加剤を配合してもよく、例えば賦形剤(例えば、乳糖、コーンスターチ、経質無水ケイ酸、微結晶セルロース、白糖など)、結合剤(例えばα化デンプン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなど)、崩壊剤(例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなど)。

界面活性剤(例えばツイーン80(花王アトラス社製)、ブルニックF68(旭電化工業社製、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン共重合体など)、抗酸化剤(例えばL-システイン、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウムなど)、滑沢剤(例えばステアリン酸マグネシウム、タルクなど)などが添加剤として用いられる。

本発明組成物は、上記のペンツイミダゾール系化合物、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩および上記の添加剤を均一に混和することによって得られるが、その混和方法は、たとえばあらかじめペンツイミダゾール系化合物にマグネシウムおよび/またはカルシウム塩基性無機塩を混和したものに添加剤を混和してもよいし、ペンツイミダゾール系化合物に添加剤を混和したものにマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を混和してもよく、最終的にペンツイミダゾール系化合物にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩が均一に接触する方法であればよい。

ゾール系化合物と賦形剤、崩壊剤にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を加え、混合し、結合剤を加えて、顆粒としこれに滑沢剤等を加えて打錠して錠剤とする。また顆粒剤においても錠剤とほぼ同様の方法で押し出し造粒を行なうか、あるいはノンパレル(白糖75%(W/W)およびコーン・スターチ25%(W/W)を含む)に、水または、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の結合剤溶液(濃度:約0.5~70%(W/V))を噴霧しながら、ペンツイミダゾール系化合物、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩および添加剤(例、白糖、コーンスターチ、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等)を含有してなる粉状散布剤をコーティングすることにより得られる。カプセル剤の場合は、単に混合して充填すればよい。このようにして得られた製剤は、長期間保存しても、外形変化は少なく含量の低下もほとんどない

該混合物を自体公知の手段に従い、たとえば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤などの経口投与に適した剤形に製剤化することができる。

錠剤、顆粒剤、細粒剤に関しては、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングしてもよい。そのコーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、ブルニックF68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット(ローム社製、西ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体)および酸化チタン、ベンガラ等の色素が用いられる。

錠剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、カプセル剤については、通常の方法(例えば第10改正、日本薬局方の製剤総則に記載されている方法)により製造できる。すなわち、錠剤の場合は、ペンツイミダ

優れた安定性を示す。

このようにして得られる本発明の医薬組成物は優れた胃酸分泌抑制作用、胃粘膜防禦作用、抗潰瘍作用を示し、また毒性は低いので、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ヒトなど)の消化器潰瘍の治療に用いることができる。

本発明の医薬組成物を哺乳動物の消化器潰瘍の治療に用いる場合には前記の如く薬理学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、カプセル剤、錠剤、顆粒剤などの剤型にして経口的に投与することができる。その投与量は、ペンツイミダゾール系化合物として約0.01mg~30mg/kg/日、好ましくは約0.1mg~3mg/kg/日量である。

実施例

以下に参考例、実施例および実験例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは、本発明を限定するものではない。

参考例1

2,3-ジメチル-4-ニトロピリジン-1-
オキシド(2.0g),メチルエチルケトン(30ml),
2,2,3,3,3-ペンタフロロプロパノール
(3.05ml),無水酢酸カリウム(3.29g),ヘ
キサメチルリン酸トリアミド(2.07g)の混合
物を70~80℃で4,5日間加熱攪拌したのち、
不溶物をろ去し、濃縮した。残留物に水を加え、
酢酸エチルエステルで抽出し、硫酸マグネシウム
で乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲル
(50g)のカラムにかけ、クロロホルム-メタノ
ール(10:1)で溶出し、酢酸エチルエステル-
ヘキサンより再結晶すると、2,3-ジメチル-
4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)
ピリジン-1-オキシドの無色針状晶2.4gが
得られた。融点148~149℃

上記と同様の方法により、原料化合物(V)より
化合物(VII)を製造した。

N-水酸化ナトリウムの水(20ml)溶液を加え、
室温で2時間かきまぜた。濃縮後水を加え、酢酸
エチルエステルで抽出した。硫酸マグネシウムで
乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲル(50g)のカ
ラムにかけ、クロロホルム-メタノール(10:1)
で溶出し、イソプロピルエーテルより再結晶する
と、2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-(2,
2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)ピリジ
ンの褐色油状物1.6gが得られた。

NMRスペクトル(CDCI₃) δ :2.07(3H,s),4.28
(1H,brs),4.49(2H,t,J=12Hz),4.67(2H,s),
6.69(1H,d,J=5Hz),8.34(1H,d,J=5Hz)

上記と同様の方法により、化合物(VII)より化合
物(IX)を製造した。

化合物(IX)

	R ²	R ³	R ⁴	融点(℃)
	CH ₃	H	OCH ₂ CF ₃	93.5~94.0
注1)	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	油状
注2)	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	油状

注1) NMRスペクトル(CDCI₃) δ :1.0(3H,t,J

化合物(VII)

	R ²	R ³	R ⁴	融点(℃)
	CH ₃	H	OCH ₂ CF ₃	131.0~131.5

注1) H H OCH₂CH₂CH₃ 油状

注2) CH₃ H OCH₂CH₂CH₃ 油状

注1) NMRスペクトル(CDCI₃) δ :1.01(3H,t,
J=7Hz),1.81(2H,m),2.50(3H,s),3.93
(2H,t,J=7Hz),6.50-6.80(2H,m),8.10
(1H,d,J=7Hz)

注2) NMRスペクトル(CDCI₃) δ :1.07(3H,t,
J=7.5Hz),1.65-2.02(2H,m),2.21(3H,
s),2.52(3H,s),3.99(2H,t,J=6Hz),
6.68(1H,d,J=6Hz),8.15(1H,d,J
=6Hz)

参考例2

2,3-ジメチル-4-(2,2,3,3,3-ペン
タフロロプロポキシ)ピリジン-1-オキシド
(2.5g),無水酢酸(8ml)の溶液に濃硫酸(2滴)
を加え、110℃で2時間かきまぜたのち、濃縮
した。残留物をメタノール(30ml)に溶かし、2

=7.5Hz),1.79(2H,m),3.92(2H,t,J=
6Hz),4.51-4.90(1H,br),4.68(2H,s),
6.68(1H,dd,J=2 and 6Hz),6.30(1H,
d,J=2Hz),8.28(1H,d,J=6Hz)

注2) NMRスペクトル(CDCI₃) δ :1.03(3H,t,
J=7.5Hz),1.82(2H,m),2.02(3H,s),3.95
(2H,t,J=6Hz),4.62(2H,s),5.20(1H,
brd,s),6.68(1H,d,J=6Hz),8.25(1H,d,
J=6Hz)

参考例3

2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-(2,
2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)ピリジン
(350mg)のクロロホルム溶液(10ml)に塩化チ
オニル(0.2ml)を加え、30分間加熱還流した
のち濃縮し、残留物をメタノール(5ml)にとかし、
2-メルカプトベンツイミダゾール(200mg),
28%ナトリウムメトキシド溶液(1ml),メタノ
ール(6ml)に加え、30分間加熱還流した。メタ
ノールを留去し、水を加えて酢酸エチルエステル
で抽出し、稀水酸化ナトリウム溶液で洗滌後、硫

酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後シリカゲル(20g)のカラムにかけ、酢酸エチルエステル-ヘキサン(2:1)で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶すると、2-〔〔3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)-2-ビリジル〕メチルチオ〕ベンツイミダゾール・1/2水和物の無色板状晶370mgが得られた。融点145~146℃。

以下、上記と同様にして化合物(Ⅲ)と(Ⅳ)とを反応させ、化合物(Ⅱ)を製造した。

化合物(Ⅱ)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	融点(℃)
H	H	CH ₃	H	OCH ₂ CF ₃		149~150
H	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃		84~86
注) H	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃		油状

注) NMRスペクトル(CDCl₃) δ: 0.98 (3H, t, J=7.5Hz), 1.54-1.92(2H, m), 2.15(3H, s), 3.80(2H, t, J=6Hz), 4.43(2H, s), 6.55 (1H, d, J=6Hz), 7.09(2H, m), 7.50 (2H, m), 8.21(1H, d, J=6Hz)

化合物(Ⅰ)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	融点(℃)
⑧ H	H	CH ₃	H	OCH ₂ CF ₃		178~182(decomp.)
⑨ H	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃		123~125(decomp.)
⑩ H	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃		81~83

実施例1

下記の組成のうち化合物⑧、水酸化マグネシウム、レシステイン、コーンスターチおよび乳糖を混合し、さらに1/2量の微結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムを加えよく混合したのち乾式造粒機(ローラーコンパクター、フロイント社製、日本)で圧縮成型した。このものを乳鉢で粉砕し、丸篩(16メッシュ)を通過させたのち残量の微結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムを加え混合し、ロータリー式打錠機(菊水製作所製)で1錠当たり250mgの錠剤を製造した。

1錠中の組成

化合物⑧	50 mg
水酸化マグネシウム	30 mg

参考例4

2-〔〔3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)-2-ビリジル〕メチルチオ〕ベンツイミダゾール(2.2g)のクロロホルム(20ml)溶液に氷冷下、m-クロロ過安息香酸(1.3g)のクロロホルム(15ml)溶液を30分かけて滴下したのち、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗滌した。硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、シリカゲル(50g)のカラムにかけ、酢酸エチルエステルで溶出し、アセトン-イソプロピルエーテルより再結晶すると、2-〔〔3-メチル-4-(2,2,3,3,3-ペンタフロロプロポキシ)-2-ビリジル〕メチルスルフィニル〕ベンツイミダゾール(以下、化合物④と称することもある。)の微黄色プリズム晶1.78gが得られた。融点161~163℃(分解)

以下同様の方法で化合物(Ⅱ)より化合物(Ⅰ)(以下、それぞれ化合物⑧、化合物⑨、化合物⑩と称することもある)を製造した。

	634
レシステイン	20 mg
コーンスターチ	20 mg
乳糖	65.2mg
微結晶セルロース	60 mg
軽質無水ケイ酸	1.8mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0mg
計	250.0mg

実施例2

実施例1の方法において、化合物④の代りにオメブラゾール(注)を用いて錠剤を製造した。

(注) 5-メトオキシ-2-〔〔4-メトオキシ-3,5-ジメチル-2-ビリジル〕メチルスルフィニル〕ベンツイミダゾール

実施例3

下記の組成のうち化合物⑧、沈降炭酸カルシウム、コーンスターチ、乳糖およびヒドロキシプロピルセルロースを混合し、それに水を加え練合をおこなったのち40℃、16時間真空乾燥し、乳鉢で粉砕し、16メッシュの篩を通し顆粒とした。これにステアリン酸マグネシウムを加え、ロータ

リー式打錠機(菊水製作所製)で1錠当たり200mgの錠剤を製造した。

1錠中の組成

化合物 ⑧	30 mg
沈降炭酸カルシウム	50 mg
コーンスターチ	40 mg
乳糖	73.4mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
水	(0.05ml)
計	200.0mg

実施例4

実施例3の方法において、化合物 ⑧の代りにチモブラゾール^(注)を用いて錠剤を製造した。

(注)[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンツイミダゾール

実施例5

下記組成割合の物質をよく混合したのち、水を加えて練合し、押出し造粒機(菊水製作所製、スクリーン径1.0mmφ)で造粒し、ただちにマルメライザ

ング液を流動噴霧乾燥機(大河原社製)中で給気温度50℃、顆粒温度40℃の条件でコーティングし腸溶性顆粒を得た。このもの260mgをカプセル充填機(パークデービス社製、米国)で1号硬カプセルに充填しカプセル剤を製造した。

腸溶性コーティング液組成

オイドラギットL-30D	138mg(固型成分41.4mg)
タルク	4.1 mg
ポリエチレングリコール6000	12.4mg
ツィーン 80	2.1mg
水	276μl

腸溶性顆粒の組成

実施例5の顆粒	200mg
腸溶性皮膜	60mg
計	260mg

カプセル剤の組成

腸溶性顆粒	260mg
1号硬カプセル	76mg
計	336mg

実施例8

ー(富士パウダル社製、1000rpm)で球型顆粒としたのち40℃、16時間真空乾燥し、丸篩で篩過し12~42メッシュの顆粒を得た。

顆粒200mg中の組成

化合物 ⑧	30 mg
重質炭酸マグネシウム	20 mg
コーンスターチ	80 mg
微結晶セルロース	20 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10 mg
ブルロニックF68	4 mg
乳糖	25 mg
水	(0.1ml)
計	200 mg

実施例6

実施例5の方法において、化合物 ⑧の代わりに化合物 ⑩を用いて顆粒を製造した。

実施例7

実施例3で得た顆粒に下記組成の腸溶性コーティ

ング液のうち化合物 ⑧、炭酸マグネシウム、白糖、コーンスターチおよび結晶セルロースをよく混合し、散布剤とした。遠心流動型コーティング造粒装置(フロイント産業株式会社製、CF-360)にノンバレルを入れ、ヒドロキシプロピルセルロース溶液(1%(W/V))を噴霧しながら上記の散布剤をコーティングし球形顆粒を得た。該球形顆粒を40℃、16時間真空乾燥し、丸篩で篩過し12~32メッシュの顆粒を得た。

顆粒190mg中の組成

ノンバレル	75 mg
化合物 ⑧	15 mg
炭酸マグネシウム	15 mg
白糖	29 mg
コーンスターチ	27 mg
結晶セルロース	27 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	2 mg
水	(0.05ml)
計	190 mg

実施例9

実施例8で得た顆粒に、下記組成の腸溶性コーティング液を流動噴霧乾燥機(大河原社製)中で給気温度50℃、顆粒温度40℃の条件でコーティングし腸溶性顆粒を得た。該顆粒240mgをカプセル充填機(パークデービス社製)で2号硬カプセルに充填しカプセル剤を製造した。

腸溶性コーティング液組成

オイドラギット L-30D	104.7mg
(固型成分 31.4mg)	
タルク	9.6mg
ポリエチレングリコール6000	3.2mg
ツィーン 80	1.6mg
酸化チタン	4.2mg
水	(220μl)

腸溶性顆粒の組成

実施例8の顆粒	190mg
腸溶性皮膚	50mg
計	240mg

カプセル剤の組成

腸溶性顆粒	240mg
2号硬カプセル	65mg
計	305mg

実験例1

実施例5の方法に準じ顆粒を製造し50℃、75%RH、1週間後の外観変化を観察した。ただし重質炭酸マグネシウムを乳糖に変えたもの、あるいは下記添付物に変えたものも同様に製造し経日変化させた。

(以下余白)

第1表

	添 加 物 質	50℃, 75%RH, 1週間 外観変化
本 発 明	重質炭酸マグネシウム	-
	酸化マグネシウム	-
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	-
	合成ヒドロタルサイト	-
	水酸化アルミナ・マグネシウム	-
	ケイ酸マグネシウム	-
	沈降炭酸カルシウム	-
	水酸化マグネシウム	-
対 照	炭酸ナトリウム	+ (黄色変化)
	炭酸カリウム	+ (")
	炭酸水素ナトリウム	+ (")
	塩化マグネシウム	++ (紫色変化)
	硫酸マグネシウム	++ (")
	塩化カルシウム	++ (")
	ケイ酸アルミニウム	+ (")
	無添加(乳糖)	++ (")

- : 外観変化なし

+ : " あり

++ : " はげしい

以上の結果、本発明の添加物を加えたものについては外観変化はほとんど認められなかった。

実験例2

実施例5の方法に準じ、化合物(B)を化合物(A)、化合物(C)、化合物(D)オメブラゾール、チモブラゾールに変えた顆粒を製造し、50℃、75%RH、1週間後の外観変化を観察した。また対照として重質炭酸マグネシウムを乳糖に変えたものも製造し同様に経日変化させた。

(以下余白)

化合物	添加物質		50℃, 75% RH, 1週間, 外観変化
化合物 ④	本発明	重質炭酸マグネシウム	-
	対照	乳糖	++
オメブラゾール	本発明	重質炭酸マグネシウム	-
	対照	乳糖	++
チモブラゾール	本発明	重質炭酸マグネシウム	-
	対照	乳糖	+ -
化合物 ⑤	本発明	重質炭酸マグネシウム	-
	対照	乳糖	++
化合物 ⑥	本発明	重質炭酸マグネシウム	-
	対照	乳糖	++

- : 外観変化なし

++ : " はげしい

以上の結果、化合物 ④、オメブラゾール、チモブラゾール、化合物 ⑤、化合物 ⑥ のいずれも本発明組成物は安定であった。

実験例 3

実施例 3 および 5 において塩基性の Mg 無機塩あるいは Ca 無機塩を種々変えたものまたは対照として乳糖に変えたもの、さらには実施例 7 の各製剤を製造し 50℃, 75% RH, 1 週間および 40℃, 6 ヶ月保存後の外観変化および含量(残存率)を測定した

(以下 余白)

第 2 表

添加物質			Initial	50℃, 75% RH, 1週間	40℃, 6ヶ月
実施例 3 の標準 剤	本発明	重質炭酸マグネシウム	外観 白色 含量 100%	変化なし 98.0	変化なし 99.5
		沈降炭酸カルシウム	外観 白色 含量 100%	変化なし 97.4	変化なし 96.5
		ケイ酸マグネシウム	外観 白色 含量 100%	変化なし 94.5	変化なし 95.0
	対照	無添加(乳糖)	外観 淡紫色 含量 100%	濃紫色 73.5	濃紫色 82.1
実施例 5 の標準 剤	本発明	重質炭酸マグネシウム	外観 白色 含量 100%	変化なし 98.2	変化なし 99.1
		沈降炭酸カルシウム	外観 白色 含量 100%	変化なし 97.2	変化なし 93.6
		酸化マグネシウム	外観 白色 含量 100%	変化なし 99.4	変化なし 99.0
	対照	無添加(乳糖)	外観 淡紫色 含量 100%	濃紫色 84.2	濃紫色 89.4
実施例 7 の標準 剤	本発明	重質炭酸マグネシウム	外観 白色	変化なし	変化なし
			含量 100%	98.4	99.1

以上の結果、本発明組成物は外観変化もなく、含量も安定であることが明らかとなった。

発明の効果

本発明において、ペンツイミダゾール系化合物にマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩を配合することにより物理的に安定な医薬組成物を得ることができる。

代理人 弁理士 岩 田



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.